

## KLINICKO-MIKROBIOLOGICKÉ A IMUNOLOGICKÉ ASPEKTY PÉČE O KARDIOCHIRURGICKÉ PACIENTY

<sup>1</sup>MUDr. Richard KAHLICH, <sup>1</sup>MUDr. Martin STRÍTECKÝ, <sup>1</sup>MUDr. Jan KRIŠTOF, <sup>1</sup>MUDr. Branislav ŠKROVINA,

<sup>2</sup>MUDr. Jan PEKÁREK, <sup>2</sup>MUDr. Karel BARNET, <sup>3</sup>MUDr. Ladislav KRAJČI

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie a resuscitace Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

<sup>2</sup>Sevapharma, a. s., Praha

<sup>3</sup>Centrum ambulantní zdravotní péče, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

### Souhrn

Je prezentována koncepce vyjádřená tezí „Diferenciace SIRS-sepse s vyvážením imunitních přístupů a zdrženlivé a cílené antibiotické politiky“. Ve stadiu SIRS (systemic inflammatory response syndrome) simplex i dříve přistupujeme k monitorování celulární imunity výrazně implikované v patogenezi SIRS i sepse. Užíváme dostupné testy, jako je např. počet granulocytů a lymfocytů, subpopulace T-lymfocytů, IL-10 a prokalcitonin. Vedle některých adjuvantních imunomodulátorů aplikujeme běžně a co nejčasněji leukocytární dialyzát Immodin jako nabídku substrátů pro klíčové imunocyty ovlivňující harmonii pro- a antiinflamatorních tendencí. Uvádíme perakutní MOF při hyperinflamatorním čistém SIRS, prolongovaný SIRS s obleněnou zpětnou regulací a oddálený MOF provázený infekcí při nadměrném CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome). Zdrženlivá a cílená antibiotická politika aplikovaná při absenci infekce i v přítomnosti zánětových markerů omezila vedle jiných komplikací mnohotvárnou selekci podmíněných patogenů včetně vývoje k rezistenci. V tom vidíme důvod, proč relativně převládal infekcí nekomplikovaný čistý SIRS se svou úplnou samostatnou vývojovou linií. Jeho incidence činila 0,5 až 1,3 % oproti sepsi s pouhým 0,1 %. Tento příznivý efekt v sestavách našich 4599 kardiokirurgických pacientů vykládáme globálním působením zdrženlivé politiky a včasné imunomodulace. Výsledky motivují k ověření navržené koncepce v kontrolovaných studiích a v dalších směrech chirurgie, např. v traumatologii, a u řady jiných kriticky nemocných.

**Klíčová slova:** Diferenciace SIRS-sepse; Zdrženlivá ATB politika; Celulární imunita; Imunomodulace.

### Clinical, Microbiological and Immunological Aspects of Cardiosurgical Patients Care

#### Summary

Our conception can be summarized as follows: “Differentiation of SIRS – sepsis with balancing of the immune approaches and a reserved and a target antibiotic policy”. Cellular immunity which plays a key role in the pathogenesis of both sepsis and SIRS should be monitored starting with the SIRS simplex level or even earlier. Accessible tests such as a granulocyte and lymphocyte count, T-lymphocyte subpopulation, IL-10 and procalcitonin may be sufficient. Apart from some adjuvant immunomodulators, we use commonly and as early as possible use the leucocyte dialysate Immodin as substrata for key immunocytes to influence the harmony of pro- and anti-inflammatory tendencies. We present peracute MOF during hyper inflammatory clear SIRS, prolonged SIRS with impaired back-regulation and delayed MOF accompanied by infection during excessive CARS. A reserved as well as a target antibiotic policy used in the absence of infection even though inflammation markers were present, reduced, among other complications, the selection of unwanted pathogens and antibiotic resistance. It is here where we find a reason for the relative prevalence of a clear SIRS without infection with its own independent line of development. Its incidence was 0.5–1.3 % in comparison with sepsis being only 0.1 %. We believe that this favourable effect on our 4599 cardiac surgery patients is due to a global effect of a rational antibiotic policy and of early immunomodulation. These results of our pilot study motivate to test the proposed conception in controlled studies and in other surgical fields, for example, in traumatology and in many critically ill patients.

**Key words:** Differentiation of SIRS-sepsis; Reserved ATB policy; Cellular immunity; Immunomodulation.

## Úvod

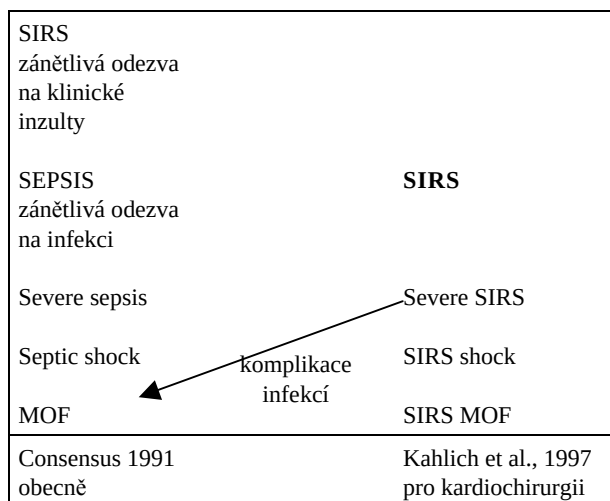
První podněty pro rozvíjení prezentované koncepce jsme čerpali během působení na IKEM v letech 1990–1993. Tehdy jsme tušili, že mnohé mikrobiologicky nevyjasněné febrilní „septické stavy“ nemají infekční, ale imonopatologickou povahu. Přispělo k tomu zjištění o jejich významně nižší incidenci (9,5 % vs. 18,4 % –  $p < 0,05$ ) u osob, které jsme předtím očkovali vakcínou PSAEVA vyznačující se obsahem original endotoxin proteinu (1).

V té době byla navržena klinicky pojatá definice neinfekčního SIRS (systemic inflammatory response syndrome) bez dalších dopadů.

Dnes víme, že aseptické kardiokirurgické operace zatížené mimotělním oběhem jsou více než jiná vážná narušení integrity organismu mimořádně náročné na správnou funkci celulárně-cytokinových interakcí. Dysregulace celulární imunity (dále CI) přes hranice fyziologického obranného zánětu vede k celotělovému zánětu SIRS, který může být spouštěn mikroorganismy nebo noxami neinfekční povahy. Jde např. o obávaný volný endotoxin, detritus devitalizovaných tkání, rozpadlé buněčné stěny, agregáty bílkovin, toxické metabolity po ischemii a perfuzi atd. Lze tedy z tohoto pohledu považovat sepsi za zvláštní případ SIRS, kde je infekce kauzálním spouštěčem nebo komplikujícím faktorem.

Tabulka 1

Samostatná vývojová linie „čistého“ SIRS



Uvedené aspekty nás v roce 1997 dovedly na cestu pokusů o systematickou diferenciaci mezi „čistým SIRS“ a sepsí s vyloučením takových únikových a matoucích termínů, jako je „septický stav“, „sepsi

like condition“, „septikémie“ apod. Zatímco tehdejší oficiální stupnice závažnosti (2) sledovala výhradně linii infekční sepsi (tab. 1 vlevo), viděli jsme již v přípravném období, že je ve skutečnosti třeba počítat i s analogickou samostatnou vývojovou linií neinfekčního „čistého SIRS“ (tab. 1 vpravo).

Ze srovnatelné imunopatogeneze obou klinicky obdobných variant SIRS-sepsi nám vyplynulo, že je nejobecnější přístup třeba spatřovat v imunitním monitorování a v pokusech o imunointervenci, zatímco antibiotika by měla být rezervována jen pro sepsi.

## Zdrženlivá a cílená antibiotická politika

Neinfekční SIRS by neměl svádět k neopodstatněné a ukvapené aplikaci antibiotik, i když je provázen tak sugestivními příznaky zánětu, jako je horečka, leukocytóza a zvýšený CRP. Již rané prohřešky proti této základní tezi zdrženlivé politiky mohou otevřít celý řetězec přehmatů a nepříznivých dopadů. Týká se to i protahování peroperační antibiotické clony při časně horečce a leukocytóze.

Negativní nálezy infekčního agens a absence příznaků orgánové infekce jsou vždy spojeny s těžkým dilematem, jaké antibiotikum zvolit *lege artis*, a to by mělo klinika samo o sobě vést k pomyslení na SIRS a k odkladu v rozhodování, s ev. využitím prokalcitoninu k diferenciaci SIRS-sepsi. Většinou se však místo signálů infekce nasadí naslepo jeden nebo i další preparát širšího spektra, které nemohou neinfekční zánět ovlivnit a navíc ohrožují záchyt usilovně hledaného agens. Obvykle pak následuje kolonizace dýchacích cest, svádějící k nasazení antibiotika z obavy před pneumonií, a tak se mohou naplnit všechny podoby selekce oportunistů uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2

Rizika při absenci zdrženlivé a cílené ATB politiky

- ohrožená záchytnost bakteriologického vyšetření
- dilema při volbě ATB „naslepo“ bez podkladů
- eradikace fyziologické bariérové mikroflóry
- selekce endogenních oportunistů
- selekce exogenních patogenů – superinfekce
- selekce rezistentních až multirezistentních kmenů
- precedens problémů s budoucí pneumonií (VAP)
- toxicita, imunosuprese, anafylaxe
- kandidy, kolitida, uvolněný endotoxin

Toxické a imunosupresivní účinky přemíry antibiotik prohlubují imunitní dysregulaci SIRS spolu s event. přísunem endotoxinu vzniklého především v dysfunkčním střevě rozpadem enterobaktérií. Fatální vývoj může být dovršen mykózou či pseudomembranózní kolitidou a uplatněním multirezistentních kmenů šířících se na JIP.

Takzvané preventivní krytí uplatňované mimo rámec chemoprophylaxe ranné infekce vzbuzuje vždy pochybnosti o úrovni diagnostiky a sterility i jistoty zákroků. U vědomí SIRS je moudré vyhýbat se co nejvíce širokospektré „empirické léčbě“ naslepo, která nejvážněji narušuje respirační a střevní ekologii a zveličuje rozsah indukované rezistence. Tendenci k přehnané akcentaci vzácné „kryptogenní sepse“ lze překonat, myslíme-li včas na skrytou rannou infekci (např. záluďné komplikace po sternotomii), na riziko katétrů všeho druhu, sinusitidu, absces v břišní dutině apod. Navíc může nedočkávkou nasazené antibiotikum takové skryté ložisko jen maskovat, aniž je léčí, a brzdit tak naléhavý radikální zákrok. Opatrnosti je třeba při podezření na pneumonii u pacientů s ARDS či bohatou antibiotickou anamnézou, kdy padá v úvahu i recentně diskutovaná „deeskalační“ taktika po počátečním úderu širokospektrým antibiotikem.

Horečka, leukocytóza a zvýšený CRP jsou atributy infekčního zánětu (např. pneumonie), charakterizují však i SIRS. To ovšem zvyšuje nároky na vyhodnocení etiologické role zachycených baktérií, které často jen koincidují s již probíhajícím SIRS. K nevhodné aplikaci antibiotik dochází záměnou kontaminace, kolonizace a infekce při hodnocení nálezů z ranných povrchů, z moči, průdušnice a bronchoalveolárních vzorků. V moči se nedoceňuje množství baktérií, zhodnocení sedimentu, sonografický obraz a sama výměna katétru, k hyperdiagnostice pneumonií pak přispívá opomíjení odběru vzorků dvojítm katétre, množství baktérií, podílu fagocytujících leukocytů, event. i nepatřičného výskytu epitelií z vyšších etází. Poměrně často se ukvapeně reaguje na falešně pozitivní hemokultury stafylokoků stržených z pokožky nebo z kontaminovaných cévních katétrů. Rozpoznání systémového uplatnění infekce napomáhá vysoká hladina prokalcitoninu (tab. 3).

Pokud je antibiotikum z věcných nebo časových rozpaků přece jen naslepo nasazeno, je radno je po následném příklonu k diagnóze SIRS obratem vysadit. Další monitorování s event. nástupem valid-

Tabulka 3

#### Netradiční prostředky zaměřené na diagnostiku SIRS I

|                                        |                                       |
|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Granulocyty                            | aktivace patogenetického faktoru      |
| Lymfocyty <sup>diferenciál</sup>       | hladina lymfocytů alespoň 1000/μl     |
| CD3                                    | funkční znak (vztah k antigenům)      |
| CD4 <sup>subpopulace T-lymfocytů</sup> | T-helper (Th1 + Th2)                  |
| CD8                                    | supresory + cytotox T-lymfocyty       |
| CD4/CD8                                | převaha supresorů významná            |
| Prokalcitonin,                         | přítomnost proxim. cytokinů, event.   |
| event. C3a, IL-6                       | marker infekce k odlišení SIRS a      |
| (CRP, leukocytóza, teplota)            | sepse (Selbertg, 2000; Yukioka, 2001) |

Tabulka 4

#### Netradiční prostředky zaměřené na diagnostiku SIRS II

|                     |                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Skin test           | stav celul. imunity <i>in vivo</i>                                           |
| IL-10, IL-4         | průběh CARS                                                                  |
| Interferon γ + IL-2 | podpora obranného zánětu                                                     |
| Prostaglandin E2    | zpětná regulace zánětu, možnost maligního zánětu s imunosupresí a autoagresí |

ních známek infekce pak může být správnou cestou k cílené antibiotické terapii.

Z plejády popsaných obtížných situací a závažných nálezů lze vyrozumět, že antibiotika jsou delikátní dvojsečnou zbraní. Jejich skrytý škodlivý potenciál, včetně možného paradoxního dovedení SIRS do podoby iatrogenní sepse, je podle našeho názoru kontrolovatelný jedině zdrženlivou a cílenou politikou jako protiváhou přežívajícího antibiotického alibismu.

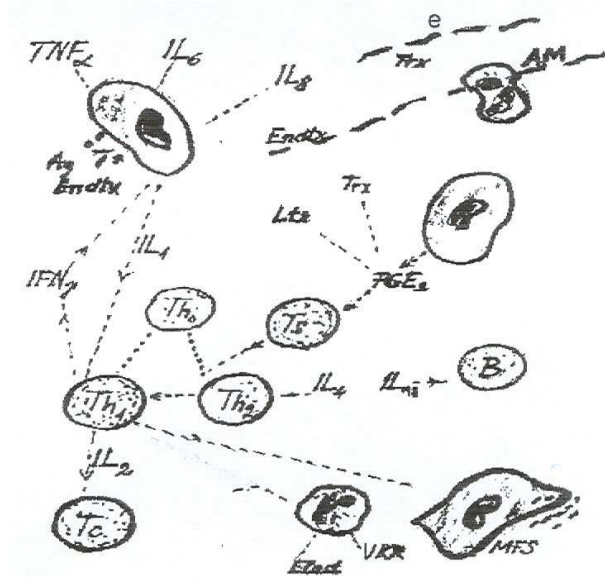
V literatuře přibývají zmínky na podporu naší zdrženlivé politiky, i když nejsou spojovány s existencí „čistého“ SIRS a významem správné interpretace bakteriologických nálezů. Je to např. recentní kritická analýza Aartsové a Marshalla (27), která mimo jiné vyznívá ve prospěch vyčkání cílené ATB léčby na úkor ukvapených empirických přístupů.

#### Imunologické monitorování a imunointervence

Hrubý nárys celulárně mediátorových interakcí na obr. 1 umožňuje sledovat vertikální osu zdařilého obranného zánětu vedoucího ke znovunastolení homeostázy. Vše začíná tím, že prvosledové monocyty prezentující antigen (s aktivačním markerem HLA-DR) zareagují na mnohotvaré noxy. Prostřednictvím IL-1 převádí dosud klidové pomahače Th0 do podoby Th1 lymfocytů produkujících IFNγ a IL-2. Vyhráváním cytotoxických Tc i fagocytár-

ních mikrofágů a makrofágů je fyziologická úloha obranného zánětu naplněna, pokud je adekvátně zpětně regulován prostřednictvím Th2, Tc/s a supresorických monocytů působením IL-10.

V nepříznivých případech se výrazně uplatňují proximální monokiny IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 a v oblasti mikrocirkulace především IL-8. Vzhledem k tomu, že jsou samy o sobě schopny vyvolat kardinální příznaky SIRS (horečka, leukocytóza, vyšší CRP, ohrožení cévní rezistence) a jsou při obtížné zastižitelnosti těžko interpretovatelné, neusilujeme o jejich pravidelné monitorování. Na dysfunkci orgánů jako nejzávažnější projev SIRS se v oblasti mikrocirkulační patologie podílejí především prokoagulačně laděný endotel, eikosanoidy a aktivované granulocyty vesměs s dopadem na malperfuzi orgánů.



Ag – antigen; Endtx – endotoxin; AM – adhezní molekuly; Elast – elastáza; VKR – volné kyslíkové radikály; MFS – mononukl. fagocyt. systém; Ltr – leukotrieny; Trx – tromboxan; B – B-buňky; E – endotel

Obr. 1: Schéma celulárně mediátorových interakcí

Schéma na obr. 1 může posloužit k zařazení našich netradičních diagnostických a imunomodulačních prostředků, jak jsou probrány dále. Upozorňujeme alespoň na ústřední postavení subpopulací T-lymfocytů uvedených v tab. 3 ve spojení s immodinem působícím především v této oblasti.

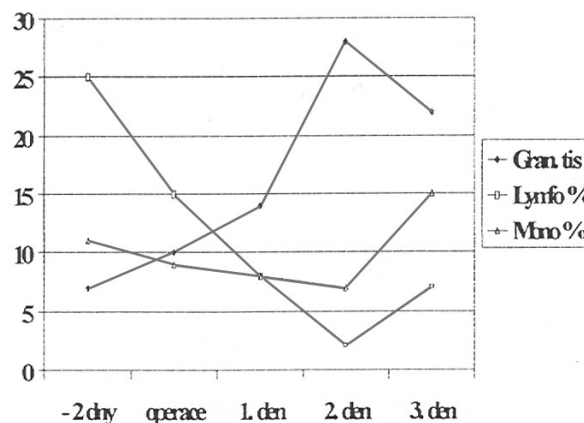
Schéma dále rádi používáme jako názorný argument, že neinfekční imunitní dysregulaci nelze léčit antibiotiky a přitom zanedbávat kauzální imunomodulaci. Naznačuje, že i vyléčená interkurentní infekce a všeobecná podpora intenzivistů musí být

koneckonců dovršena normalizací celulárně mediátorových aktivit a interakcí. Přibližuje i pochopení případů „záhadného exitu“, kdy se *in vivo* ani při sekci nenalezly žádné stopy infekce ani alterace orgánů a bylo možno soudit na SIRS MOF se selháním mikrocirkulace v mediátorové bouři.

### Komentář k našim diagnostickým prostředkům (přehled viz tab. 3 a 4)

V literatuře postrádáme zmínky o využití bílého diferenciálního obrazu na tomto poli. Umožňuje informace o stupni aktivace granulocytů – mikrofágů. Ty jsou na jedné straně kapacitními fagocyty, na druhé straně se však často uplatňují jako patogenetický faktor v intra- i extravaskulárním prostoru, kde přispívají ke vzniku agregátů a produkují škodlivé toxiny a enzymy. Klesající počet lymfocytů nabádá k úvahám o apoptóze bez doplňování nových elementů a o migraci do oblasti léze, o extravazaci nebo ústupu do lymfatických prostorů (32).

Jako příklad uvádíme na obr. 2 extrémní granulocytózu a na druhé straně krajní lymfocytopenii při perkutním hyperinflamatorním smrtelném „čistém“ SIRS. Takové spojení nebylo dosud popsáno.



Obr. 2: Diferenciál u letálního hyperinflamatorního SIRS MOF

Široce vyšetřujeme subpopulace lymfocytů jako hrubý periferní odraz skutečného stavu této složky CI. Rádi saháme ke stanovení antiinflamatorního IL-10. Usilujeme o určování delikátního PGE<sub>2</sub>.

Ve světle tří prospektivních studií (6, 7, 8) a nedávného potvrzení našich autorů (29) je zřejmé, že je možno považovat prokalcitonin na rozdíl od CRP za hodnotný časný marker infekce a její závažnosti při rozlišování „čistého“ SIRS (median 3 ng/ml) a sepse (median 17 ng/ml).

### Komentář k našim imunomodulačním prostředkům (přehled viz tab. 5, 6, 7, 8)

Tabulka 5

Nejčastěji indikujeme biopreparát Immodin (9). Jeho pozice je na pozadí známých preparátů (10) zcela ojedinělá včetně strategického zaměření, neboť jde o nabídku důležitých substrátů pro geneticky danou činnost klíčových Th-imunocytů působících ve smyslu vyvažování pro- a antiinflamačních aktivit. Modulací cytokinů může nepřímo omezovat prokoagulační tendence. Vzhledem k uvedenému povaze nehrozí riziko předávkování, na druhé straně však nelze čekat promptní a dramatický účinek. Proto usilujeme o jeho co nejčastější nasazení již ve stadiu SIRS simplex nebo o preventivní podání při perioperačních komplikacích, nebo dokonce u rizikových kandidátů na elektivní výkony. Za výzvu považujeme lymfocytopenii a snížený počet CD3, CD4, CD8 buněk včetně disharmonie mezi nimi.

Klinický efekt immodinu nemusí být provázen zřejmou odezvou v námi užívaných testech. Co do počtu a struktury elementů bývá dobrá v časném pooperačním období, později je však hodnocení nesebnější. Například důležitý posun mezi Th1 a zpětnými regulátory Th2 v rámci buněk fenotypu CD4 zůstává nepoznaný a lze jej zatím jen složitě odhalit stanovením odpovídajících lymfokinů. Využitelný je i funkční test blastické transformace lymfocytů. Pokud jde o obecné lymfocyty, bývá zvýšení jejich počtu po immodinu patrné i v pooperačním období.

Občas saháme po ketokonazolu, který užili v dobře fundované studii Yu a Slotman (11, 12), a to ve stadiu rozvinuté sepse. Zjistili, že je preparát účinný jako profylaktikum ARDS. Sami jej nasazujeme při prvních známkách severe SIRS v období předpokládané hyperprodukce tromboxanu a leukotrienů v očekávání širšího účinku na mikrocirkulaci než odpovídá oblasti plicního oběhu. V nejnovější studii (13) se nedoporučuje užívat ketokonazol při rozvinutém ALI a ARDS. Občas využíváme antiinflamační účinek pentoxifylinu, který se však nepovažuje za účinný ve stadiu těžké sepse (10).

Je velká škoda, že výroba vakcíny PSAEVA, které jsme věnovali 4 roky nákladného testování (1), nakonec nebyla realizována. Antiendotoxinové protilátky, ke kterým směřují mnohé snahy ve světě, mohly pomoci v prevenci SIRS a sepse.

Málo užívané nebo teprve zamýšlené prostředky uvedené v tab. 6 a 7 nevyžadují komentář.

#### Imunomodulace SIRS I

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMMODIN<br>nizkomolekulární<br>dialyzát lidských<br>leukocytů                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podpora obranného zánětu a jeho zpětné regulace hlavně na úrovni Th1–Th2</li> <li>• Imunonormalizace</li> <li>• Podpora fagocytózy</li> <li>• Při prvních signálech SIRS</li> </ul>                              |
| KETOKONAZOL<br>(orig. Yu, 1993)<br>inaktivace<br>tromboxansyntetázy<br>jako prevence ARDS<br>(Slotman, 1988) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaktivuje tromboxan a leukotrieny</li> <li>• Cytokiny také?</li> <li>• Proti agresii leukocytů a jejich extravazaci při zvýšené permeabilitě kapilár (malperfúze)</li> <li>• Při nástupu severe SIRS</li> </ul> |

Tabulka 6

#### Imunomodulace SIRS II

|                                         |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMUNOGLOBULINY<br>s obsahem IgM         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Při nárocích na slizniční obranu a na opsoniny (antiendotoxin)</li> <li>• Mohou vázat cytokiny?</li> <li>• Účinné při sepsi?</li> </ul>       |
| ENZYMOTERAPIE<br>v plánu spíše prevence | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Snížení nálože nox</li> <li>• Udržení mikrocirkulace</li> <li>• Optimalizace zánětu</li> <li>• Imunomodulace</li> <li>• Průnik ATB</li> </ul> |

Tabulka 7

#### Imunomodulace SIRS III

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KORTIKOSTEROIDY<br>Methylprednisolon 1–2 g<br>Hydrocortison 300 mg/die<br>(Keh, 2003; Kilger, 2003)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tlumí proinflamační cytokiny, COX-2</li> <li>• Časně při hyperinflamačním SIRS?</li> <li>• Stabilizace šoku bez vážné imunosuprese</li> <li>• Prevence při severe SIRS</li> </ul>                                                                                                |
| NSA – meloxicam<br>selektivní inhibitor COX-2<br>podle hladin CD8, IL-10,<br>PGE2 (ev. ketoprofen i. m.) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGE2 klíčový mediátor malig. zánětu</li> <li>• Suprimuje obranný zánět ⇒ infekce</li> <li>• podporuje TRX a LTR ⇒ malperfúze</li> <li>• Opatrně při nadbytku supresorů, nebezpečí prolongace SIRS</li> <li>• Analgetikum? Pozor, zohlednit také roli imunomodulátoru!</li> </ul> |

Tabulka 8

**Imunomodulace SIRS IV**

|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PENTOXIFYLIN<br>(Zhang, 1994; Staundinger, 1995; Zimmerman, 1999)                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflamatorní, hlavně blokáda <math>\text{TNF}\alpha</math>, vazodilatační a reologický efekt</li> </ul> |
| VAKCINA PSAEVA (virtuální)<br>Snížení: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pseudomonádových infekcí</li> <li>• nevyjasněných „septických stavů“</li> </ul> (Kahlich, 1995) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preformované antiendotoxinové protilátky</li> <li>• Tolerance? (Christman, 1997)</li> </ul>                 |

**Hodnocení výsledků naší longitudinální studie**

Jedná se o prospektivní nekontrolovanou studii s předem stanovenými diagnostickými kritérii a vtypovanými imunomodulátory.

V tabulce 9 neuvádíme SIRS simplex s tachykardií, horečkou, leukocytózou apod., který neopouští zjevně hranice obranného zánětu, je nám však signálem k imunologickým postupům. Zařadili jsme všechny případy počínajíc stadiem severe SIRS s incipientní orgánovou dysfunkcí (ARDS, renální pokles, mentální alterace), prostou hypotenzí, event. vyšší laktatemií. Z tohoto rámce malých čísel jsme v tab. 9 nevyčleňovali zlomky procenta SIRS-šok (asi 30 % severe SIRS) tím spíš, že nároky na kate-

cholaminy byly často pomíjivé.

Srovnání našich výsledků je v rámci kardiochirurgie nesnadné pro nedostatek údajů v literatuře a protože obecně chybí dělení na SIRS a sepsi. Incidence součtu našich SIRS a sepsí je za poslední čtyři roky plně se zabíhajícího preventivního a terapeutického systému 2–4krát nižší než ukazatele „septických stavů“ na sedmi jiných tuzemských kardiochirurgických pracovištích.

Naše výsledky jsou evidentně příznivé ve všech ukazatelích. Jako zcela rozhodující dominuje nízká incidence všech případů SIRS a sepse i jejich podíl na celkové mortalitě pacientů našeho pracoviště. Výrazně převládá „čistý“ SIRS, který byl občas provázen kolonizací hlavně dýchacích a močových cest, účastí stafylokokových kožních saprofytů či zvýšenou teplotou, ustupující po výměně cévního katétru i bez antibiotik.

Infekce byla při nečekaně nízké incidenci sepse zcela v pozadí. Zdrženlivá antibiotická politika, kterou jsme již dávno úspěšně uplatňovali při potírání jedné velké pseudomonádové epidemie (14), výrazně omezuje selekci i indukovanou rezistenci podmínených patogenů a zřejmě se uplatnila i epidemiologicky omezováním nových zdrojů v prostředí JIP. Hlavně zdrženlivosti v aplikaci antibiotik připisujeme pozoruhodné zjištění, že ve srovnání se sepsí (tab. 9) jasně převládal „čistý“ SIRS, nekomplikovaný ani infekcí, ani selekcí rezistentních podmínených patogenů. Opodstatnilo to formulaci samostatné vývojové linie SIRS (tab. 1.).

Tabulka 9

**Incidence a mortalita SIRS 1997–2002**

| Rok                                                                       | 1997–1998 | 1999  | 2000  | 2001  | 2002  | celkem                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|--------------------------------|
| Počet operací                                                             | 1397      | 965   | 770   | 816   | 651   | 4599 operací                   |
| Incidence severe SIRS a vyšších forem •                                   | 1,3 %     | 0,8 % | 0,8 % | 0,5 % | 0,8 % | Calvet 7 % severe SIRS         |
| Smrtnost SIRS                                                             | 28 %      | 0 %   | 33 %  | 0 %   | 16 %  | sepsy obecně<br>40–60 %        |
| Smrtnost SIRS v souběhu s jinými vitálními komplikacemi                   | 50 %      | 25 %  | 66 %  | 0 %   | 33 %  |                                |
| Incidence sepse celkem                                                    | 0,1 % *   |       |       |       |       | Geronlanos 0,4–1,6 %           |
| Podíl SIRS na celkové mortalitě                                           | 8 %       | 0 %   | 9 %   | 0 %   | 6 %   | septické stavy, Markewitz 55 % |
| Podíl SIRS na celkové mortalitě v souběhu s jinými vitálními komplikacemi | 16 %      | 17 %  | 17 %  | 0 %   | 12 %  | Pilz 50 %                      |

\* 3krát úmrtí, z toho 2krát v souběhu s jinou vitální komplikací

• rozdíly nejsou signifikantní

Hodnocení čistého klinického efektu biopreparátu Immodinu je při nedostatku kontrolní skupiny nesnadné. Trvale příznivé ukazatele v tab. 9 u 4599 operantů vysvětlujeme globálním efektem dvou neoddělitelných složek. Racionální politika omezuje infekci a nežádoucí účinky antibiotik (tab. 2). Časná imunomodulace zřejmě omezuje výskyt vyšších forem čistého SIRS na nízké hodnoty kolem 0,8 % (tab. 9) a přispívá k obraně proti infekci.

Hodnocení u jednotlivců je vždy ztíženo účastí mnoha faktorů, jako je předoperační stav, perioperační a pooperační komplikace, časnost aplikace immodinu, genetický faktor, racionalita ATB zásahu, možnost spontánní úpravy CI, nákladnost laboratorních vyšetření apod.

Během 5 let nenabyl v našich prostorách žádný mikrobiální kmen rezistence na antibiotika, výjimečně meticilin rezistentní stafylokoky byly vesměs importovány. Zatím se v kardiochirurgii uvádí incidence 6,5 %. Viděli jsme jen jednu těžkou ventilátorovou pneumonii mimo rámec SIRS a jednu letální bronchopneumonii mimo JIP. Řada podezřelých pneumonií vyčtených z rentgenových snímků postrádala požadované atributy, včetně leukocytózy a bakteriologické pozitivitu, a velice rychle pomíjela, nejčastěji bez antibiotické léčby.

Naše výsledky jsou nepochybnou motivací k

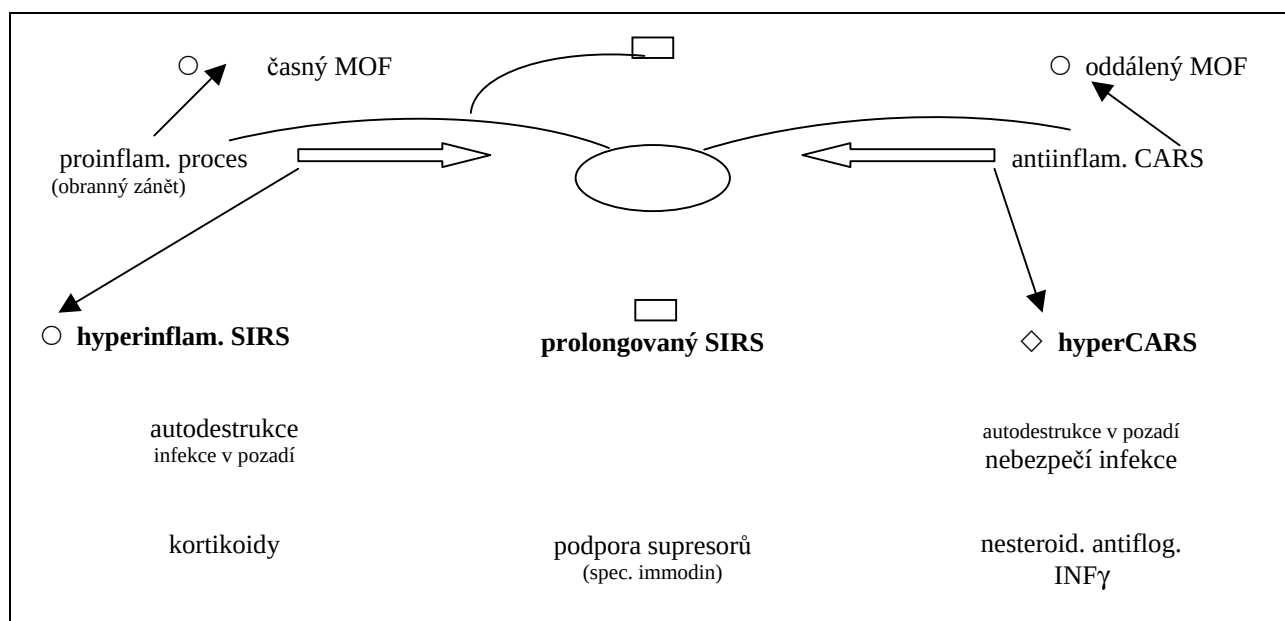
hlubší, nejlépe multicentrické studii, kterou by bylo vhodné rozšířit i na jiné směry chirurgie, jako např. traumatologii, a na množství kriticky nemocných v rámci obecných JIP. Myslíme si však, že u vědomí našich výsledků z etických i technických důvodů sotva obstojí zakládání kontrolních skupin podle platných statistických pravidel. Ideální by bylo sledovat klinicky srovnatelné dvojice (matching) čistého SIRS a dalších vývojových stadií, včetně sladení s infekčními komplikacemi.

### Problematika kritických situací

Tuto doposud nepropracovanou kapitolu lze sledovat na obrázku 3, který zhruba nastiňuje syntézu našich několikaletých zkušeností a její srovnání s dílčími postřehy některých autorů (15, 16, 17, 18, 19).

Středový obdélník je výslednicí optimálního vyrovnaní pro- a antiinflamatorních tendencí fyziologického obranného zánětu s úspěšnou zpětnou regulací prostřednictvím CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome).

Na schématu není zachycena teoretická možnost časně infekce při snížené hladině CD3, CD4. V praxi se s takovými situacemi nepotýkáme, a proto ani nevyšetřujeme TNF $\alpha$  a HLA-DR na monocitech.



Obr. 3: Modely kritických situací

V napětí jsme prožívali dva vzácnější, naprosto vyhraněné případy hyperinflamatorního perakutního smrtelného SIRS MOF se zcela negativním pitevním nálezem, negativními výsledky bakteriologického vyšetření a již popsaným extrémním diferenciacím v bílém krevním obraze (obr. 2). Nestihli jsme vyšetřit subpopulace T-lymfocytů, při krajní lymfocytopenii by však výsledky jistě nebyly reprezentativní. V takových případech autodestrukce lze předpokládat kritický nedostatek supresorů a záplavu proinflamatorních mediátorů. Přesto bychom však váhali s nasazením nesteroidních antiflogistik, která sice na jedné straně omezují zhoubný vliv proinflamatorních cytokinů a eikosanoidů, na druhé straně však mohou brzdit chybějící supresorický účinek PGE2. Tento problém je třeba prozkoumat testováním PGE2. Stav by snad mohl být zvládnutelný středními dávkami glukokortikoidů, které inhibují proinflamatorní monokiny i lymfokiny, a to i za cenu přechodného rizika infekce při ohrožení obranného zánětu.

Poměrně často vidíme protrahovaný SIRS, který bývá provázen infekcí. Ta obvykle není fatální, protože funkce obranného zánětu zůstává různou měrou zachována. Vedle standardního by byl indikován spíše speciální immodin s převažující supresorickou aktivitou, není však zatím registrován. Vcelku se nezdá být v těchto situacích namístě žádná imunointervence, může stačit trpělivé sledování pacienta při antibiotické léčbě a ostražitosti vůči zdrojům dalšího endotoxinu, především ze střevního traktu.

Další krajní situací je hyperCARS se zvýšeným IL-10, PGE2 a převahou CD8 (15, 16, 18). Dochází k imunosupresi, která vede k infekci a možnosti oddáleného MOF (16). Vedle antibiotik se zdají být vhodná v takových případech indikovaná nesteroidní antiflogistika omezující PGE2 v jeho aktivitách podporujících projevy maligního zánětu s imunosupresí. Na místě se zdá být i ketokonazol, slábnoucí obranný zánět by měl podpořit immodin, ev. IFN $\gamma$  a IL-12.

Za zmínku ještě stojí naše poměrně častá pozorování o asociaci mezi příznivými pooperačními markery celulární imunity a zdárným vyústěním u pacientů stíhaných operačními i pooperačními komplikacemi. Na druhé straně však občas vidíme po zdařilé operaci nečekaně těžký SIRS s výrazným zhoršením markerů CI teprve po zátěži. Nabízí se představa o roli genetické dispozice. Pooperační hodnoty CI využíváme jako pomocné prognostické ukazatele. Mírné deviace předoperačních ukazatelů

CI nebyly následovány nepříznivým pooperačním průběhem.

Všechna výše popsaná hrubá zobecnění naznačená bez možnosti uvést reprezentativní kazuistiku mají upozornit na relevantní problematiku, která je výzvou k hlubšímu studiu s důrazem na možnosti imunomodulace.

### Postavení naší koncepce v obecném boji proti „septickým stavům“

Základní teze zní: „Diferenciace SIRS a sepse s vyvážením imunitního přístupu a zdrženlivé a cílené antibiotické politiky“. Hlavní odlišné znaky ve vztahu k současné teorii a praxi jsou pak vyzdvíženy v tabulce 10.

Tabulka 10

#### Naše koncepce jako modifikace soudobé teorie a praxe

- Diferenciace SIRS – sepsé do všech důsledků
- Poznání samostatné vývojové linie SIRS
- SIRS jako senzitivní signál k imunologickému monitoringu
- Časná imunointervence jako kauzální zásah při SIRS a sepsi, taktika podpory klíčových imunocytů
- Zdrženlivost jako zbraň proti nebezpečným důsledkům antibiotického alibismu při tzv. septických stavech
- Zisk pětiletých výsledků plynoucích z navržené koncepce
- Iniciativa k otevření problematiky vypjatých situací

Nutno předeslat, že samotný termín SIRS dosud nedošel všeobecného uznání a přijetí pravděpodobně proto, že je mnohdy chápán jako izolovaný klinický syndrom odtržený od své imunitní patofyziologické podstaty. Mohlo k tomu přispět i pojetí zprávy o výsledcích konsenzuální konference z roku 1991 (2).

Vincent (20) užívá termíny „sepsis-like“, „septic-shock-like“ a považuje vymezení SIRS za zcela zbytečné až nežádoucí mimo jiné i pro jeho vysokou senzitivitu a nízkou specifitu. Pro nás je SIRS nezastupitelným signálem k imunitnímu monitorování a co nejčastější imunointervenci již ve stadiu SIRS simplex.

V jiném článku autor popisuje septický šok bez dokumentované infekce u 30 z 227 pacientů JIP. Tato „neobvyklá entita“ se vyznačovala vysokou smrtností a vzdorovala širokospektrým antibiotikům



(21). Připomíná případy SIRS šoku (tab. 1), které se snad mohly příznivěji vyvíjet při imunomodulaci a vyloučení škodlivých účinků antibiotik (tab. 2).

Na jiném místě (22) autor obecně a jednoznačně požaduje časnou a přiměřenou antibiotickou terapii s krajním úsilím vypátrat skryté infekční ložisko. To se však velmi často nenalezne (21) ani post mortem, takže volba přiměřeného preparátu není reálná. Hlavně však postrádáme přirozený výklad neinfekčním procesem SIRS.

Ve světové literatuře sledujeme s pochybnostmi strategii na přetětí některého článku ve složité mediátorové síti plné nepředvídatelných interakcí a zpětných vazeb. Vrcholen byly např. grandiózní pokusy s užitím protilátek vůči TNF $\alpha$  (3, 4) a IL-1 receptor antagonistů (5). Skončily obrovskými rozpaky a nebudou pravděpodobně pokračovat.

Spekuluje se o podkladech pro správné načasování nákladných prostředků do závažnějších stadií sepse, což sami provažujeme za podmínek stupňujícího se chaosu v celulárně-mediátorových interakcích pozdější období za málo reálné. I v tomto směru se zásadně lišíme snahou o nejčasnější až preventivní imunomodulaci. Je to při patřičné pružnosti a bdělosti reálné i pro neelektivní operace a pro řadu obecně kritických stavů.

Naše zdrženlivá antibiotická politika se výrazně vymyká soudobé standardní praxi, která vážně ohrožuje množství pacientů prostých infekce. Pokud jsou publikovány náznaky restriktivní politiky, týkají se empirických poznatků o antibiotické anamnéze jako neblahém precedentu nozokomiální ventilátorové pneumonie.

Z prostředí obecných JIP vyšla iniciativa (23, 24) upozornit na neinfekční SIRS simplex s příliš vysokou senzitivitou a dále sledovat vývojovou linii infekční sepse v duchu definice v tabulce 1. Další autor (26) se domnívá, že u mnohých „septických stavů“ může být infekce spíše komplikací než základní příčinou. Jiný autor nabádá k vyloučení neinfekčních příčin před stanovením diagnózy sepse (15). Teprve v roce 2000 nalézá Selberg (6) v prokalcitoninu ukazatele pro rozlišování SIRS a infekční sepse. Ze široké praxe však nevzešly žádné zprávy o důsledném rozlišování obou klinicky podobných syndromů a hlavně ne o jeho smyslu z hlediska racionálních preventivních a terapeutických dopadů.

Naše koncepce vznikla propojením klinické, mikrobiologické, imunologické a epidemiologické metody práce. Její systematická realizace je proto

do značné míry podmíněna činností koordinátora se širším rozhledem, který dokáže při dokonalé znalosti diferenciální klinické diagnostiky správně indikovat a interpretovat bakteriologická vyšetření a má dobrou orientaci v problematice celulární imunity.

Zdrženlivá politika se snad prosadí s přibývajícími zkušenostmi o skutečné frekvenci čistého SIRS až po výslovnou kontraindikaci antibiotik. Druhou, imunitní složku jistě čeká pochopení společných primárně kauzálních patogenetických faktorů vedle antibiotik působících jen na spouštěče sepse. Lze očekávat, že dojde k akcentaci vývoje a ke zpřístupňování dalších imunomodulátorů s důrazem na přímé ovlivňování imunocytů. Sami teď přistupujeme k systematickému studiu CI a imunointervence u jednotlivců.

#### Literatura

1. KAHLICH, R. – LOMOVÁ, J. – TÁBORSKÝ, J. Pre-operative use of the PSAEVA *Pseudomonas* vaccine in cardiac surgery. *Cor Vasa*, 1995, vol. 37, no. 1, p. 26–33.
2. Members of the Amer. College of Chest Physicians: Definitions for sepsis and organ failure and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies of sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, no. 6, p. 864–874.
3. ABRAHAM, E., et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human TNF $\alpha$  in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double blind, multicenter clinical trial. *JAMA*, 1995, vol. 237, p. 934–941.
4. COHEN, J. – CARLET, J. Intersept study group: an international, multicenter, placebo controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, p. 1431–1410.
5. FISHER, C.J. – SLOTMAN, G.J. – OPAL, S.M. Initial evaluation of human recombinant IL-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo controlled multicenter trial. *Crit. Care Med.*, 1994, vol. 22, p. 12–21.
6. SELBERG, O. – HECKER, H. – MARTIN, M. Discrimination of sepsis and SIRS by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement C 3a and interleukin 6. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 8, p. 2793–2798.
7. YUKIOKA, H. – YOSHIDA, G. – KATO, N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001, vol. 30, no. 5, p. 528–531.
8. BRUNKHORST, F.M. – WEGSCHEIDER, K. – FORYCKI, Z.F. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 2000, vol. 26, p. 148–152.
9. PEKÁREK, J. – ČECH, K. – BARNET, K. Deset let používání imunomodulačního prostředku. Immodin, dříve transfer faktor Sevac v terapii. 4. sborník přednášek o imu-

- nomodulační terapii. Olomouc, říjen 1996. Sevapharma.
10. CARLET, J. Immunological therapy in sepsis: currently available. *Intens. Care Med.*, 2001, vol. 27, p. 93–103.
  11. YU, M. – TOMASA, G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 1993, vol. 21, no. 11, p. 1635–1642.
  12. SLOTMAN, GJ. Ketoconazole – Maybe it isn't the magic potion, but... *Crit. Care Med.*, 1993, vol. 21, no. 11, p. 1642–1643.
  13. The ARDS Network Authors: Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and ARDS. *JAMA*, 2000, vol. 283, no. 15, p. 1995–2002.
  14. KAHLICH, R. – VOJTÍŠKOVÁ, J. – TÁBORSKÝ, J. Program prevence pseudomonádových infekcí a imunoprofylaxe vakcínou PSAEVA. *Čs. Epid. Mikrobiol. Imunol.*, 1993, roč. 42, s. 120–125.
  15. MENGES, T. – ENGEL, J. – WELTERS, I. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications. *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, no. 4, p. 733–739.
  16. MOORE, FA. Posttraumatic complications and changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma. *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, no. 4, p. 674–675.
  17. MARKEWITZ, A. – FAIST, E. – LANG, S. Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, vol. 105, p. 15–24.
  18. OBERHOLZER, A. – OBERHOLZER, C. – MOLDAWER, LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 4, Suppl., p. 3–12.
  19. PRŮCHA, M., aj. Imunoparalýza a infekční komplikace u kriticky nemocných. *Anest. neodkl. Péče*, 2001, roč. 12, č. 6, s. 320–323.
  20. VINCENT, JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, p. 372–374.
  21. REYES, WJ. – BRIMIOULLE, S. – VINCENT, JL. Septic shock without documented infection: an uncommon entity with a high mortality. *Intens. Care Med.*, 1999, vol. 25, p. 1267–1270.
  22. VINCENT, JL. New therapies in sepsis. *Chest*, 1997, vol. 112, p. 330–337.
  23. SALVO, I. – de CIAN, W. – MUSICCO, M. The Italian sepsis study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 1996, vol. 21, p. 244–249.
  24. PITTET, D. – RANGEL-FRAUSTO, S. – LI, N. SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcome in surgical ICU patients. *Intens. Care Med.*, 1995, vol. 21, p. 302–309.
  25. CALVET, B. – RYCKWAERT, F. – CUCHET, D. Early severe SIRS after Cardiac Surgery: incidence and prognosis. *Abstracts of posters – 15. International symposium of intensive care and emergency medicine*, Brusel, 1995.
  26. LLEWELYN, M. – COHEN, J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intens. Care Med.*, 2001, vol. 27, p. 10–32.
  27. AARTS, MA. – MARSHALL, JC. Empiric Antibiotics in Critical Illness: Do they Help or Harm? In *Yearbook of intens. care and emerg. med.* (Ed. Vincent, JL.), p. 219–227. Springer, 2003.
  28. NOUZA, K. – NOUZA, M. Zánět optimalizující a imunomodulační účinky kombinací protolytických enzymů. *Alergie*, 2002, č. 4, s. 326–329.
  29. PRŮCHA, M., aj. Srovnání prokalcitoninu, interleukinu 6 a C-reaktivního proteinu v diferenciální diagnostice pacientů JIP se syndromem sepse. *Vnitř. Lékař.*, 2003, roč. 49, č. 7, s. 541–547.
  30. KILGER, E. – WEIS, F. – BRIEGEL, J. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 4, p. 1068–1074.
  31. KEH, D. – BOEHNKE, T. – WEBER-CARTENS, S. Immunologic and hemodynamic effects of „Low-dose“ Hydrocortisone in septic shock. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, p. 512–520.
  32. HOTCHKISS, RS. – KARL, IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 9, p. 138–148.
  33. LAFFEY, JG. – BOYLAN, JF. – CHANG, DCH. The systemic inflam – matory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, no. 1, p. 215–252.
- Tento článek je rozvedením přednášek prezentovaných při těchto příležitostech:*
1. IV. kardiioanesteziologický kongres, Pardubice 18.–20. 4. 2002
  2. II. konference Společnosti voj. lékařů ČLS JEP, Praha 12.–13. 12. 2002
  3. III. konference Společnosti voj. lékařů ČLS JEP, Praha 20.–21. 11. 2003
- Korespondence: MUDr. Richard Kahlich, DrSc.  
Janáčkovo nábř. 37  
150 00 Praha 5
- Do redakce došlo 21. 7. 2004